

⑫ 公開特許公報(A) 平1-246287

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 491/22
A 61 K 31/475

識別記号

ADU

庁内整理番号

8413-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)10月2日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全4頁)

⑭ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体およびその製造法

⑮ 特 願 昭63-73426

⑯ 出 願 昭63(1988)3月29日

⑰ 発 明 者 長 尾 善 光 京都府宇治市五ヶ庄(無番地)
 ⑱ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社 東京都港区東新橋1丁目1番19号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

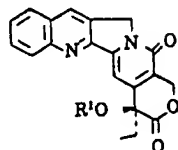
明 細 書

1. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

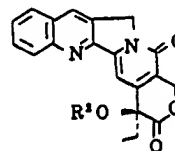
1) 一般式(I)



(I)

(式中 R¹は炭素原子数16～20の飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基であり、このアシル基は置換基として水酸基を有していてもよい)で表わされるカンプトテシンの誘導体。

2) カンプトテシンと飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸とを塩基物質の存在下に、カルボジイミド化合物を縮合剤として用いて処理してエステル化することを特徴とする一般式(II)



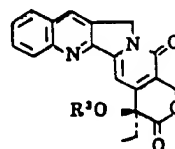
(II)

(式中、R²は飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法。

3) 前記のカルボジイミド化合物がジシクロヘキシルカルボジイミドである請求項2記載のカンプトテシン誘導体の製造法。

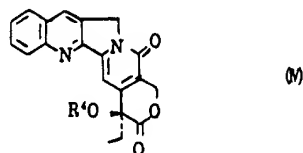
4) 前記の塩基物質が、4-N,N-ジメチルアミノピリジンである請求項2もしくは請求項3記載のカンプトテシン誘導体の製造法。

5) 一般式(III)。



(III)

(式中、 R^1 は不飽和脂肪酸のアシル基を示す)
で表わされるカンプトテシン誘導体を四酸化
オスミウムで処理することを特徴とする一般
式(M)



(式中、 R^4 は、置換基として水酸基を有する飽
和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカ
ンプトテシン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬もしくはその中間体として有用
なカンプトテシンの20位水酸基における高級
脂肪酸とのエステル誘導体およびその製造法に
関するものである。

(背景技術)

カンプトテシンは、落葉喬木喜樹(*camptotheca*

acuminata)等から抽出、単離されるアルカロイ
ドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作
用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴であり、
既存の抗ガン剤と交叉耐性を示さないという独
特な作用機作をもつ抗腫瘍性の物質で、マウス
L1210白血病、ラットのウオーカー256肉腫な
どの実験移植ガンに対し強力な制ガン効果を示
すことが認められているが、毒性作用を有する
ために、医薬品としての有用性がおのずから制
限されているのが現状である。

そこでこのカンプトテシンをその誘導体に変
えることにより制ガン活性を保持しながら、毒
性の低下を図る試みが従来なされて来た。しか
しながら、カンプトテシンの各種有機溶剤に対
する難溶性や、その構造中のヘテロ環に由来す
る親電子置換反応に対する抵抗性などの理由で、
誘導体に変換するにも、種々の障害があり、机
上で企画するほどに新規な誘導体を得ることは
容易でないのが実状である。

カンプトテシンの20位水酸基についての化

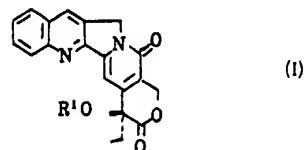
学的修飾に関しては、単純なアシル化(例えば、
アセチル化、ヘキサノイル化など)が知られて
いる〔例えば、*J. Amer. Chem. Soc.*, 88, 3888
(1966)、*Phytochemistry*, 18, 1085 (1979)参照〕。
このようにして得られた修飾体には、制ガン活
性は見られない。また、種々の立体障害を有す
るアシル基、もしくは、官能基を有するアシル
基は通常の反応操作では導入することが困難で
あり、従来、この20位水酸基の化学的修飾に
よる生理活性や物理的性質の改善の試みは行
うことができない状況にあった。

(発明の開示)

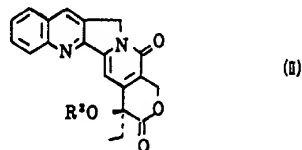
本発明者は、カンプトテシンの20位におけ
る高級脂肪酸エステルを合成することについて
種々検討した結果、カンプトテシンと高級脂肪
酸とを適当な塩基物質の存在下に、カルボジイ
ミド型の縮合剤で処理することにより高収率で
目的とする20位におけるエステルが得られる
ことを見出した。

すなわち、本発明は、新規化合物として、

一般式(I)



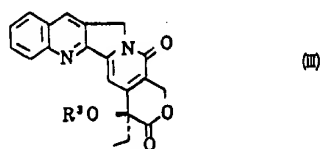
(式中 R^1 は炭素原子数16~20の飽和もしくは
不飽和の高級脂肪酸のアシル基であり、このア
シル基は、置換基として水酸基を有していても
よい)で表わされるカンプトテシンの誘導体を
提供するものであり、また、その製造法として、
カンプトテシンと飽和もしくは不飽和の高級脂
肪酸とを塩基物質の存在下に、カルボジイミド
化合物を縮合剤として用いて処理してエステル
化することを特徴とする一般式(II)



(式中、 R^2 は飽和もしくは不飽和の高級脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法を提供するものである。

上記の製造法において用いられる塩基物質としては、特定されないが、特に、4-N,N-ジメチルアミノピリジンをを用いるのが好ましい。また、カルボジイミド型化合物の縮合剤としてはエステル化に適する種々のタイプのものが知られているが、本発明の上記製造法においても、特に特定はされないが、ジシクロヘキシルカルボジイミドが、好ましく用いられる。

また、本発明者らは、上記製造法により得られた不飽和の高級脂肪酸のエステルを四酸化オスミウムで処理し、そのアシル基中の不飽和結合に対し、水酸基を導入して、水酸基を有する飽和脂肪酸のアシル基とし得ることを見出した。すなわち、本発明は、さらに、一般式(Ⅳ)



に、2重結合を1個ないし3個有しているような脂肪酸とのエステル誘導体についてその2重結合の個数に対応するモル数の四酸化オスミウムを用いて反応させることにより、対応する2重結合の各位置に水酸基を導入することができる。

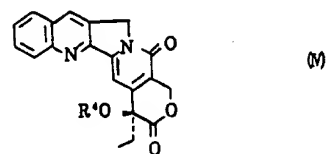
本発明に係る前記式(I)で表わされるカンプトテシン誘導体は、制ガン活性を有しており、また、カンプトテシンの20位の水酸基を効率的に化学的に修飾する方法を確立した本発明の方法は、多くの有望な既存の誘導体に対しても適用が可能である。

以下に実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、かかる実施例に特定されるものではない。

実施例1 20-O-オレオイルカンプトテシン

カンプトテシン(1mmol)とオレイン酸(1mmol)ジシクロヘキシルカルボジイミド(1mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を塩化メチレンに溶解し、この混合物を室温で

(式中、 R^2 は不飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体を四酸化オスミウムで処理することを特徴とする一般式(Ⅳ)



(式中、 R^1 は、置換基として水酸基を有する飽和脂肪酸のアシル基を示す)で表わされるカンプトテシン誘導体の製造法を提供するものである。

通常、水酸基を有する脂肪酸のアシル基の導入には、その水酸基に対する保護基の導入さらには、その保護基の脱離という煩雑な工程を必要とするが、本発明に係る上記の製造法によれば、簡便な操作をもつて、高収率で目的とする水酸基を有するアシル基を持つエステルを得ることができる。

本発明に係る上記の方法により、アシル基中

24時間攪拌する。反応混合物を減圧下に乾固し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン、酢酸エチル、メタノール、4:5.5:0.5)により精製すると標記化合物を固体として76%の収率で得る。m.p. 78℃

^1NMR (200MHz, CDCl_3): δ 0.85 (3H, t, $J=0.25$), 0.95 (3H, t, $J=0.5\text{Hz}$), 1.25 (20H, broad singlet), 1.6 (2H, m), 1.9 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=0.25\text{Hz}$), 5.25 (4H, m), 5.4 & 5.7 (2H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.68 (1H, t, $J=0.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, t, $J=0.5\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=0.5\text{Hz}$), 8.2 (1H, d, $J=0.5\text{Hz}$), 8.4 (1H, d, $J=0.5\text{Hz}$).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1760, 1680, 1620

実施例2 20-O-(9', 10'-ジヒドロキシ)ステアロイルカンプトテシン

実施例1で得られた20-O-オレオイルカンプトテシン(0.4mmol)を、ピリジン(3ml)に溶解し、四酸化オスミウム(0.4mmol)を加え、亜硫酸水素ナトリウム(157.5mg)、水(262ml)、

ピリジン (175 ml) を加え、室温で4時間攪拌する。反応混合物が橙色になった後塩化メチレンで抽出する。抽出物は、フラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン、酢酸エチル、メタノール、2:7.5:0.5) により精製すると、標記化合物が白色の粉末として得られる。収率 45% m.p. 106°C
¹ NMR (200MHz, CDCl₃): δ 0.85 (3H, t, J=0.25 Hz), 0.95 (3H, t, J=0.5 Hz), 1.3 (24H, broad singlet), 1.6 (2H, m), 1.8 (2H, unresolved signal), 2.2 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=0.25 Hz), 3.5 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.4 & 5.7 (2H, d, two doublets, J=1 Hz), 7.18 (1H, s), 7.6 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.7 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.9 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.15 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.35 (1H, s)。

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3600, 1780, 1700, 1650。

MS: 647 (M+1, C₃₈H₅₁O₇N₂)。

実施例 3 20-O-リノレオイルカンブトテシン

実施例 1 におけるオレイン酸に代えてリノール酸を用い、実施例 1 と同様の操作により反応を行い、フラッシュカラムクロマトグラフィー

ムクロマトグラフィー (酢酸エチル、メタノール、1:0.1) により精製し、標記化合物を 57% の収率で得た。m.p. 108°C

¹ NMR (200MHz, CDCl₃): δ 0.78 (3H, unresolved triplet), 0.9 (3H, t, J=0.5 Hz), 1.25 (14H, broad singlet), 1.6 (6H, m), 1.88 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.42 (2H, m), 3.5 (4H, m), 3.75 (2H, m), 4.1 (2H, s), 5.2 (2H, s), 5.35 & 5.62 (2H, two doublets, J=1 Hz), 7.15 (1H, s), 7.6 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.75 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.9 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.15 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.32 (1H, s)。

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 3460, 1745, 1670, 1620。

実施例 5 20-O-リノレノイルカンブトテシン

実施例 1 におけるオレイン酸に代えてリノレン酸を用い、実施例 1 と同様の操作により反応を行い、フラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン、酢酸エチル、1:3) により精製することにより標記化合物を 60% の収率で得た。m.p. 77°C

¹ NMR (200MHz, CDCl₃): δ 0.9 (6H, m), 1.25 (10

(n-ヘキサン、酢酸エチル、1:3) により精製することにより標記化合物を 59% の収率で得た。m.p. 81°C

¹ NMR (200MHz, CDCl₃): δ 0.85 (3H, t, J=0.25 Hz), 0.95 (3H, t, J=0.5 Hz), 1.25 (14H, broad singlet), 1.65 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.2 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=0.25 Hz), 2.7 (2H, t, J=0.25 Hz), 5.25 (6H, m), 5.4 & 5.65 (2H, two doublets, J=1 Hz), 7.2 (1H, s), 7.65 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.8 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.95 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.2 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.38 (1H, s)。

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1745, 1670, 1620

MS: 610 (M⁺, C₃₈H₄₈O₅N₂)。

実施例 4 20-O-(9',10',12',13'-テトラヒドロキシ)ステアロイルカンブトテシン

実施例 2 における 20-O-オレオイルカンブトテシンに代えて、実施例 3 で得られたリノレオイルカンブトテシンを用い、実施例 2 で述べた方法に準拠して反応を行い、フラッシュカラム

H, broad singlet), 1.6 (2H, m), 2.1 (6H, m), 2.45 (2H, m), 2.75 (2H, m), 5.25 (8H, m), 5.35 & 5.68 (2H, two doublets, J=1 Hz), 7.2 (1H, s), 7.65 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.8 (1H, t, J=0.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.2 (1H, d, J=0.5 Hz), 8.38 (1H, s)。

IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1750, 1670, 1610

MS: 608 (M⁺, C₃₈H₄₄O₉N₂)。

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 孝 夫

